

小児糖尿病における
網膜症発症に関連する因子の検討

日本大学医学部視覚科学系眼科学分野

成瀬 才源

2015 年

指導教員 湯澤 美都子

目次

I . 概要	1 - 4 頁
II . 論文	
1. 総論	
緒言	5 - 6 頁
2. 小児糖尿病における網膜症発症に関連する因子	6 - 17 頁
i) 目的	
ii) 対象ならびに方法	
iii) 結果	
a. 全経過中の網膜症発症率	
b. 平均 HbA1c8.0%未満と 8.0%以上での比較	
c. 平均 HbA1c 値とその他の網膜症発症に関連する因子	
iv) 考按	
v) 結論	
3. 図説	18 - 25 頁
4. 引用文献	26 - 32 頁

I 概要

背景：糖尿病網膜症の発症にはアルドース還元酵素の関与が考えられている。これは高血糖状態で活性化する。成人の糖尿病網膜症の発症に血糖コントロールの成否が強く影響することについては、多くの文献が示すとおりである。小児糖尿病における網膜症発症も、成人同様血糖コントロールの成否が関与していると考えられる。一方で、小児糖尿病には小児特有の発病様式や臨床症状もみられる。例えば、小児の場合1型糖尿病では、学校検尿によって無症状で発見され、比較的緩徐な経過をたどる症例も存在する。

近年、糖尿病の眼底所見と網膜症発症に関連する因子との関係についての報告は増加しているが、小児糖尿病における網膜症発症に関連する因子の報告は少ない。特に、小児1型糖尿病および小児2型糖尿病におけるそれぞれの特徴や差異についての報告は検索した限り見当たらない。小児糖尿病では自ずと罹病期間が長くなること、若年での視力障害は特に注意しなければならないことなどから、これらを調査し検討することは、きわめて重要であると考えられる。本研究では小児1型糖尿病および小児2型糖尿病における網膜症発症に関連する因子について、詳細に検討した。

小児糖尿病における網膜症発症に関連する因子の検討

目的：小児糖尿病における網膜症発症に関連する因子を明らかにする。

対象と方法：対象は駿河台日本大学病院（現日本大学病院）眼科と小児科において管理中の糖尿病患者 122 例、うち小児 1 型糖尿病患者 86 例（男性 39 例、女性 47 例）と小児 2 型糖尿病患者 36 例（男性 11 例、女性 25 例）である。原則的に 6 ヶ月に 1 度の眼底検査を行い、検眼鏡的に片眼でも単純網膜症が確認された時点を網膜症発症とした。そして、全経過中の網膜症発症率と性差を求めた。ついで網膜症発症率を平均 HbA1c 8.0% 以上と 8.0% 未満の 2 群に分け、Kaplan-Meier 法を用いて検討を行った。さらに網膜症発症に関連すると思われる因子を生存分析における多変量解析手法である Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。小児 1 型糖尿病の検討項目は性別、平均 HbA1c 値、糖尿病診断時期、糖尿病発病様式とし、小児 2 型糖尿病では、性別、平均 HbA1c 値、糖尿病診断時期の 3 項目を検討した。HbA1c 値は JDS（Japan Diabetes Society）を用いた。

結果：小児 1 型糖尿病において全経過中の網膜症発症は 86 例中 21 例に認められた。小児 2 型糖尿病では 36 例中 10 例に網膜症発症が認められ、女性のみが発症していた（男性 0 例、女性 10 例）。

平均 HbA1c 8.0%以上と 8.0%未満の 2 群に分けた検討では、小児 1 型糖尿病は、平均 HbA1c8.0%以上のものは 8.0%未満に比べ、網膜症発症までの期間が有意に短かった。小児 2 型糖尿病では、経過中の平均 HbA1c8.0%以上の症例は男性 1 例（10%）、女性 10 例（40%）と女性に多い結果であり、平均 HbA1c8.0%以上のものは 8.0%未満に比べ、網膜症発症までの期間が有意に短かかった。

また、網膜症発症に関連する因子の検討では、小児 1 型糖尿病の網膜症発症には平均 HbA1c 値と糖尿病診断時期が有意に影響し、小児 2 型糖尿病の網膜症発症には平均 HbA1c 値のみが有意に影響している結果であった。

考按：小児 2 型糖尿病において女性に網膜症発症が多い理由としては、男女のホルモンバランスの違い、男女の生活習慣、psychosocial factor の影響の違い、男女の肥満の違いなどが考えられる。

平均 HbA1c 値を 8.0%以上と 8.0%未満の 2 群の比較で、1 型 2 型ともに平均 HbA1c8.0%以上のものは 8.0%未満に比べ網膜症発症までの期間が明らかに短かったことから、小児糖尿病における網膜症発症の閾値は、平均 HbA1c8.0%前後にある可能性が示唆された。

網膜症発症に関連する因子の検討では、小児 1 型糖尿病において、思春期前発病が思春期発病に比べ網膜症発症が少なかったのは、思春期前に治療を開始した症例では概ねコンプライアンスが良好で、治療自体が習慣になっていくことがあげられ、その後も一貫して治療が正しく行われる傾向があるためと考えられた。

結論：小児糖尿病における網膜症発症に関連する因子として 1 型糖尿病と 2 型糖尿病ともに、経過中の平均 HbA1c 値が 8.0% 以上と高いほど網膜症発症のリスクは高かった。

小児 1 型糖尿病では思春期発病、小児 2 型糖尿病では女性であることが網膜症発症に影響した。日常診療では、平均 HbA1c 8.0% を血糖コントロール目標とし、1 型では思春期発病である場合 2 型では女性である場合には特に注意を払い、診察の間隔を短くするなどより厳重な管理が必要であると考えた。

II 論文

1. 総論

緒言

糖尿病網膜症は、初期病変として血管基底膜の肥厚や毛細血管を構成する周皮細胞の脱落が起こり、毛細血管瘤形成や細小血管異常を引き起こすことが原因と考えられている^{1~3)}。周皮細胞の脱落にはアルドース還元酵素の関与が考えられており、アルドース還元酵素は高血糖状態で活性化する。成人の糖尿病網膜症の発症に血糖コントロールの成否が強く影響することについては、多くの文献が示すとおりである^{1,4~9)}。我々も成人における網膜症発症の因子として血糖コントロールの成否との関連について報告している¹⁰⁾。小児糖尿病における網膜症発症も、成人同様血糖コントロールの成否が関与していると考えられる^{1~13)}。

一方で、小児糖尿病には小児特有の発病様式や臨床症状もみられる。例えば、小児の場合1型糖尿病は、学校検尿によって無症状で発見され、比較的緩徐な経過をたどる症例も存在する。

近年、糖尿病の眼底所見と網膜症発症に関連する因子についての報告は多数みられるが^{14~20)}、成人と異なる臨床経過が知られている^{11,12,21)}小児糖尿病における網膜症発症に関連する因子の報告は少ない^{2,3)}。特に、小児1型および2型糖尿病におけるそれぞれの特徴や差異についての報告は検索した限り見当たらない。小児糖尿病では自ずと罹病期間が長くなること、若年での視力障害は特に注意しなければならないことなどから、これらを調査し検討

することは、きわめて重要であると考え。このような背景から、小児糖尿病の具体的な全身管理の目標を設定するために網膜症発症に関連する因子の検討を行った。

2. 小児糖尿病の網膜症発症に関連する因子

i) 目的

小児 2 型糖尿病では、小児 1 型糖尿病とは臨床症状が異なり、網膜症発症の経過や関連する因子が異なる可能性がある。

そのため、小児 1 型糖尿病および小児 2 型糖尿病における具体的な全身管理の目標を設定するためにそれぞれについて網膜症発症に関連する因子を明らかにする。

ii) 対象と方法

対象は駿河台日本大学病院（現日本大学病院）眼科と小児科において管理中の糖尿病患者で、眼科初診時に網膜症を認めなかった 122 例である。糖尿病と診断された年齢は 2～15 歳（平均 11.0 歳）、眼科初診時年齢は 2～21 歳（平均 12.9 歳）、経過観察期間は 6～300 ヲ月（平均 109 ヲ月）である。

うち小児 1 型糖尿病患者は 86 例（男性 39 例、女性 47 例）、糖尿病と診断された年齢は 2～14 歳（平均 10.2 歳）、眼科初診時年齢は 2～21 歳（平均 11.6 歳）、経過観察期間は 18～300 ヲ月（平均 122 ヲ月）である。小児 2 型糖尿病患者は 36 例（男性 11 例、女性 25 例）、糖尿病と診断された年齢は 10～15 歳（平均 12.8 歳）、眼科初診時の年齢は 10～21 歳（平均 14.2 歳）、経過観察期間は 6～292 ヲ月（平均 95 ヲ月）である。

今回、小児 1 型糖尿病の診断基準²²⁾は、1998 年の WHO²³⁾、1999 年の

日本糖尿病学会²⁴⁾の成因分類に基づき、診断時から膵β細胞機能の低下を認め絶対的なインスリン依存状態となり、継続したインスリン治療を必要とした症例とした。小児2型糖尿病の診断基準は、診断時にインスリン抵抗性あるいはインスリン初期分泌の低下を認め、当初はインスリン依存状態ではなく、多くは食事・運動療法で血糖管理が可能であり、少なくとも診断から2年以内はインスリン治療を必要としなかった症例とした。今回HbA1c値の測定はJDS(Japan Diabetes Society)基準を用いた。

小児1型糖尿病および小児2型糖尿病ともに、原則的に6ヵ月に1度の眼底検査を行い、検眼鏡的に片眼でも単純網膜症が確認された時点を網膜症発症とした。単純網膜症とは糖尿病網膜症の初期において毛細血管瘤、網膜点状・斑状出血、硬性白斑などがみられる状態のことである。

方法はまず第1に、全経過中の網膜症発症率と性差を求めた。性差の割合はFisher's exact testを用いた。

第2に、最も単純なモデルとして、平均HbA1c8.0%以上と8.0%未満の2群に分けて網膜症発症率の検討を行った。網膜症発症の閾値については諸説あるが^{2, 3, 6~8, 25~31)}、今回は、対象となった症例の平均HbA1c値の分布を元に血糖コントロール状態によって平均HbA1c8.0%以上と8.0%未満で分けた(図1)。

平均HbA1c値とは、血糖コントロール状態の指標として、原則的に1ヵ月に1回HbA1c値を測定し、経過観察中の平均値を求め

た。網膜症を発症した症例は、その時点までの平均を求めた。

生存分析では Kaplan-Meier 法を用いて検討した。網膜症を発症していない症例で、途中で経過観察を終了したものや、現在経過観察中のものは打ち切りとした。

また、生存分析の結果から網膜症の累積発症率（1-網膜症非発症率）について調べた。

第3に、網膜症発症に関連すると思われる因子を生存分析における多変量解析手法である Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。また、網膜症発症に関連していた因子の組み合わせであらためて網膜症の累積発症率について調べた。

小児1型糖尿病では、検討項目を性別、平均 HbA1c 値、糖尿病診断時期、糖尿病発病様式の4項目とし、これらを共変量として検討を行った。発病様式は、ケトアシドーシスなどの臨床症状により急性発病した症例と、学校検尿によって無症状で発見された症例とに分けた。糖尿病診断時期については、思春期前または、思春期で2群に分けた。思春期は男女で異なることを踏まえ男性12歳、女性11歳以降とした。糖尿病と診断された年齢の分布図を図2に示す。

また、網膜症発症に有意な関連が確認できた2因子の組み合わせで4群に分類し、網膜症発症までの期間を検討した。4群とは、平均 HbA1c8.0%未満で思春期前発病のA群、平均 HbA1c8.0%未満で思春期発病のB群、平均 HbA1c8.0%以上で思春期前発病のC群、平均 HbA1c8.0%以上で思春期発病のD群である。

小児 2 型糖尿病では、発病様式は全例学校検尿であったため検討項目から除外し、性別、平均 HbA1c 値、糖尿病診断時期の 3 項目を検討した。

iii) 結果

a. 全経過中の網膜症発症率

小児 1 型糖尿病では、全経過中の網膜症発症は 86 例中 21 例 (24.4%) に認められた。網膜症の発症は男性 8 例 (21%)、女性 13 例 (28%) であった。 ($p=0.3$)

小児 2 型糖尿病では、全経過中の網膜症発症は 36 例中 10 例 (28%) に認められた。網膜症の発症は男性 0 例 (0%)、女性 10 例 (40%) で女性に多かった ($p=0.02$)。

b. 平均 HbA1c8.0%以上と 8.0%未満での比較

小児 1 型糖尿病では、平均 HbA1c8.0%以上のものは 8.0%未満に比べ、網膜症発症までの期間が有意に短かった ($p=0.03$ 、図 3)。

小児 2 型糖尿病では、経過中の平均 HbA1c8.0%以上の症例は男性 1 例 (10%)、女性 10 例 (40%) であり、女性に平均 HbA1c8.0%

以上の症例が多い結果であった ($p=0.04$)。平均 HbA1c 値を 8.0% 以上と 8.0% 未満の 2 群に分けて求めると、平均 HbA1c 8.0% 以上のものは 8.0% 未満に比べ、網膜症発症までの期間が有意に短い結果であった ($p=0.01$ 、図 4)。

また、小児 1 型糖尿病では、平均 HbA1c 8.0% 未満の症例における網膜症の累積発症率は、糖尿病と診断されてから 5 年目、10 年目、15 年目でも 4%、一方、平均 HbA1c 8.0% 以上の症例では、5 年目で 10%、10 年目で 34%、15 年目では 59% と明らかに高率であった (図 5)。

小児 2 型糖尿病では、平均 HbA1c 8.0% 未満の症例における網膜症の累積発症率は、糖尿病と診断されてから 5 年目、10 年目では 0%、15 年経過しても 5% であった。一方、平均 HbA1c 8.0% 以上の症例では、5 年目で 44%、10 年目、15 年目では 56% と明らかに高率であった (図 6)。

c. 平均 HbA1c 値とその他の網膜症発症に関連する因子

小児 1 型糖尿病における網膜症の発症には平均 HbA1c 値 ($p=0.003$ 、ハザード比 3.20) と糖尿病診断時期 ($p=0.04$ 、ハザード比 2.95) のみが有意に影響していた (表 1)。

一方、小児 2 型糖尿病では、網膜症の発症には平均 HbA1c 値のみ ($p=0.003$ 、ハザード比 1.93) が有意に影響している結果であった (表 2)。

なお、性別については、男性の網膜症発症がなかったため、モデルに含めて検討できなかった。

また、A、B、C、D群に分けた検討では、A、B、C、D群の順で網膜症発症までの期間が短い結果であった。累積発生率（1－網膜症非発症率）は、5年目：A群0%、B群10%、C群7%、D群15%、10年目：A群0%、B群10%、C群14%、D群59%、15年目：A群0%、B群10%、C群38%、D群84%であった。

iv) 考按

第1に、全経過中の網膜症発症率は小児1型糖尿病で24.4%、小児2型糖尿病で28%にみられ、1型2型で発症率に大きな違いはなかったが2型糖尿病における網膜症発症は全例が女性であり、男性では網膜症発症が見られなかった点は特徴的であった。

小児2型糖尿病の性差については、平均HbA1c8.0%以上の症例が男性10%であるのに対して女性40%、網膜症発症においては男性0%に対して女性40%であった。すなわち、血糖コントロール不良例、網膜症発症とも明らかに女性に多く認められた。Yokoyamaら²⁵⁾は、30歳以下の早期発症型（Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus）について、増殖糖尿病網膜症を発症した群は、発症しなかった群に比較して女性の比率が有意に高かったと述べている。対象はYokoyamaらが30歳以下で増殖網膜症、我々は18歳以下で単純網膜症と、年齢も対象とした網膜症の病期も異なるため同列に論じることは出来ないが、若年者の2型糖尿病では女性の方に、

より重症患者が多い可能性があると考えられる。小児 2 型糖尿病において女性に網膜症発症が多い理由としては、男女のホルモンバランスの違い、男女の生活習慣、psychosocial factor の影響の違い、男女の肥満の違いなどがあげられる。

男女のホルモンバランスの違いに関して、Amiel ら²⁹⁾、Bloch ら³⁰⁾は思春期前後では成長ホルモンや性ホルモンの分泌が増加するため、女性特有のホルモンバランスが血糖コントロールの可否に影響を与えていると言っており、このことが網膜症発症に関連している可能性が推測される^{35~38)}。次に、生活習慣の乱れは、特に思春期年齢の女性に多く見られ^{39,40)}、男性に比較して女性のほうが psychosocial factor すなわち、心理社会的要因の影響を受けやすいことも関連している可能性があると考えられる³⁷⁾。また、2 型糖尿病においては女性と比較して、男性に肥満の症例が多いと報告されており^{40~43)}、男性の場合は肥満を是正すれば多くの場合血糖コントロールは改善するが、女性の場合は肥満が解消されてもコントロール不良な症例がみられる^{40,41)}。これら複数の要因が、相互に関連して女性の網膜症発症率が高いのではないかと考えた。

思春期を境に分泌が増加するエストロゲンは、月経が安定する 17~18 歳ころには安定し、インシュリンの感受性を高めむしろ血糖を安定化させる。このため、妊娠時を除けば特に成人において男性に比して血糖コントロールが不良になるという理由はなく、小児における女性の血糖コントロール困難や網膜症発症が高率であることは、若年女性特有のホルモン動態や心理的・精神的不安

定さが影響している可能性が考えられる。成人の糖尿病では、特に女性の有病率が高いという根拠はない。むしろ、報告によっては女性の頻度が低いという報告もある⁴²⁾。

次に、平均 HbA1c 値を 8.0% 以上と 8.0% 未満の 2 群に分類して網膜症発症までの期間を調べたところ、1 型 2 型ともに平均 HbA1c 8.0% 以上のものは 8.0% 未満に比べ、明らかに短い結果であった。

小児 1 型糖尿病では平均 HbA1c 8.0% 未満の症例における網膜症の累積発症率は、糖尿病と診断されてから 15 年目でも 4% であるのに対し HbA1c 8.0% 以上の症例では 59% と明らかに高率であった。

小児 2 型糖尿病でも平均 HbA1c 8.0% 未満の症例では 15 年で 5% に対し平均 HbA1c 8.0% 以上の症例では 56% と高率であった。

高橋ら^{2,3)}は小児 1 型糖尿病、船津ら^{6~8)}は成人の 2 型糖尿病についてそれぞれ、網膜症の発症・進行の危険因子を検討し、血糖コントロールの改善が特に重要であることを指摘している。1 型と 2 型、小児と成人とそれぞれ違いはあるものの、今回の結果でも平均 HbA1c 値は網膜症発症に対し、統計学的に有意に影響するという結果となった。

Danne ら⁹⁾は網膜症発症には平均 HbA1c 値は直線的な相関を示すのではなく、閾値が存在すると述べている。

平均 HbA1c 値が 8.0% 未満でも網膜症は発症し、より厳密な血糖コントロールの改善が網膜症発症を防ぐのに有効ではあると考えるが、今回の結果から小児糖尿病における網膜症発症の閾値は、

平均 HbA1c8.0%前後にある可能性が示唆された。

網膜症発症に関連する因子の検討では、糖尿病網膜症の発症や進展に関連する因子として、血糖コントロールの成否、糖尿病診断時期、罹病期間、性別、血糖コントロール方法などが報告されている^{2, 3, 6~8, 25~31)}。船津ら^{6~8)}は、ロジスティック回帰分析を用いて、糖尿病網膜症進行の危険因子を検討し、血糖コントロールの成否が特に重要であることを指摘している。

今回の症例は経過観察期間が一定ではないことから、発症の有無で観察するロジスティック回帰分析を用いず、糖尿病と診断された時点から網膜症発症までの期間を、一般的な生存分析における生存期間にあてはめ Cox 比例ハザードを用いて分析した。

今回のように対象の観察期間が異なっている場合、発症の有無で検討するよりも網膜症発症をエンドポイントとして生存分析を行うほうが、研究の目的に適っていると考えられる。

また、高橋らの報告³⁾では小児糖尿病における網膜症発症に関連する因子について、罹病期間、HbA1c 値、発病年齢の順に関連が強いと報告されている。罹病期間は網膜症発症に重要である³²⁾が、生存期間（ここでいう網膜症発症までの期間）が長くなるにつれ変化するこの変数は、生存分析を行う際は共変量として適当ではない。このため、今回の検討では罹病期間を共変量に含めなかった。ただし、観察期間が長くなるに従って網膜症発症が増加していることは生存曲線からも明らかであり、このことは網膜症の発症が罹病期間とともに増えて行くことを裏付けている。

小児糖尿病において、思春期に網膜症を含む合併症が発生しやすいことはすでに報告されているが^{27, 33, 34)}、思春期をどの時点と考えるのかに関して、一致した見解はみられない。信田ら²⁸⁾は、grow spurt の時期を割り出し、男性 13 歳、女性 11 歳としているが、Kostraba²⁷⁾ は思春期の基準として、男性 12 歳、女性 11 歳以上としている。男女の IGF-I (insulin-like Growth Factor-I) は年齢によってピークに違いがあり³⁵⁾、IGF の動態は男児で 11 歳～12 歳で、女児では 10 歳～11 歳で急激に変化すると報告されている³⁶⁾。以上のことから、男性と女性では思春期に至る年齢に差異があることを加味し、今回の検討では思春期の開始を男性 12 歳、女性 11 歳と定義した。

思春期前発病が思春期発病に比べ、網膜症発症が少ない理由のひとつに思春期前に治療を開始した症例では概ねコンプライアンスが良好で、家族や医師の指示よく聞き、治療自体が習慣になっていくことがあげられる。このため、その後も一貫して治療が正しく行われる傾向があると考えられる。

思春期前発病であるか思春期発病であるかについては、小児 2 型糖尿病では網膜症発症への影響に明らかな差異はなかった。小児 1 型糖尿病に比べ診断時期が遅くなる傾向にあるため、対象全体の思春期発病症例が多くなることも影響している可能性がある。

小児 1 型糖尿病では、糖尿病診断時期すなわち思春期前発病か思春期発病かが網膜症発症に影響を与える結果であったが、平均 HbA1c 値と糖尿病診断時期の組み合わせでは、網膜症発症が低率と

予想される組合せである A 群（平均 HbA1c8.0%未満で思春期前発病）では、15 年経過しても網膜症発症が 0%であった。一方、最も網膜症発症の危険性が高いと予想される組合せである D 群（平均 HbA1c8.0%以上で思春期発病）では、5 年で 15%、10 年で 59%、15 年では 84%と高率であった。血糖コントロール不良で思春期発病の症例は、特に網膜症発症のリスクが高いと考えられた。

また今回は検討できなかったが、肥満や腎機能なども網膜症発症に影響している可能性がある。今後 BMI^{44, 45)} や尿中アルブミン^{9, 13)}、血圧^{14, 20)}などが網膜症発症に影響する可能性についても検討する必要があると考える。

v) 結論

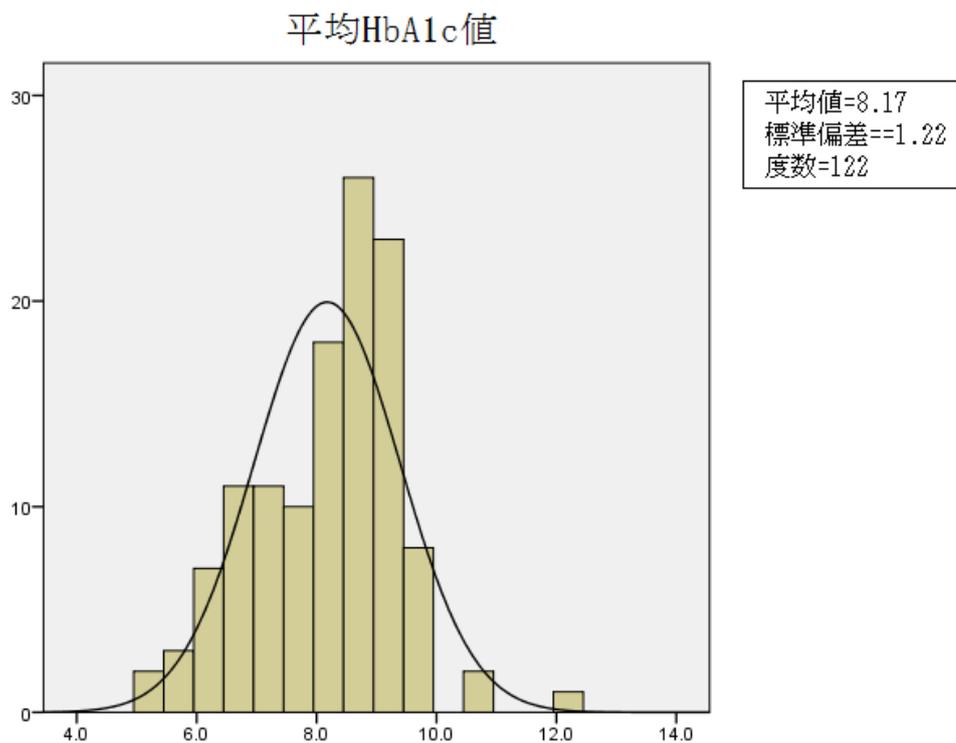
小児糖尿病における網膜症発症に関連する因子として 1 型糖尿病と 2 型糖尿病ともに、経過中の平均 HbA1c 値が 8.0%以上と高いほど網膜症発症のリスクは高かった。

小児 1 型糖尿病では思春期発病、小児 2 型糖尿病では女性であることが網膜症発症に影響した。日常診療では、平均 HbA1c8.0%を血糖コントロール目標とし、1 型では思春期発病である場合 2 型では女性である場合には特に注意を払い、診察の間隔を短くするなどより厳重な管理が必要であると考えた。

多大なるご指導を賜りました、湯澤 美都子先生、佐藤 幸裕先生、
浦上 達彦先生に深く感謝いたします。

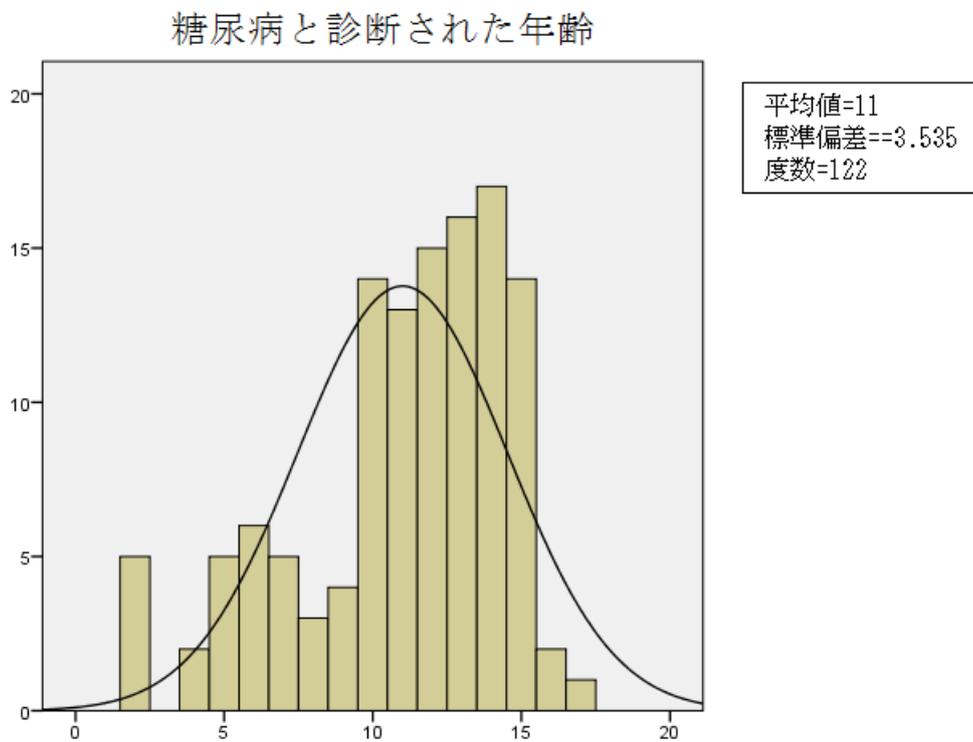
3. 図説

図 1



平均 HbA1c 値は約 8%。今回血糖コントロール良好例として HbA1c 8.0%未満。不良例として 8.0%以上と定義した。

図 2

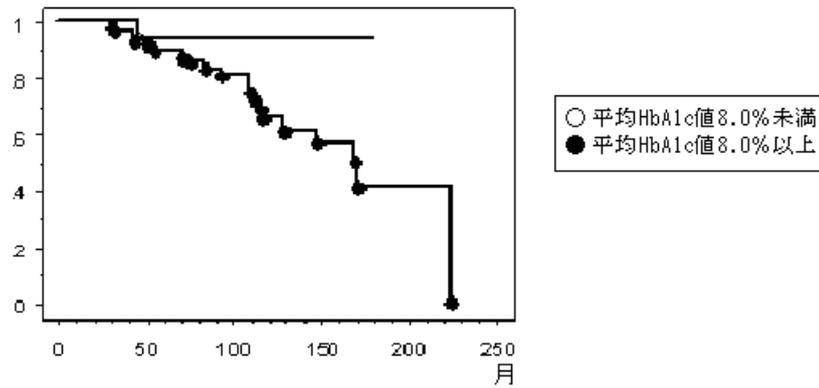


糖尿病と診断された年齢

平均値は 11 歳。男女は分けずに表示してあるが、今回思春期の時期を男性 12 歳、女性 11 歳と定義している。

図 3

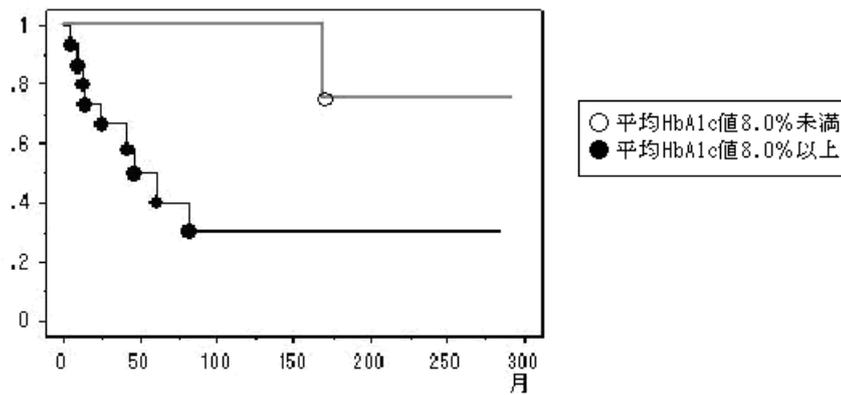
小児1型糖尿病における平均HbA1c値と生存関数の累積生存率



平均 HbA1c8.0%以上の症例は 8.0%未満に比べ、網膜症発症までの期間が有意に短い ($p=0.03$ log-rank 検定)。

図 4

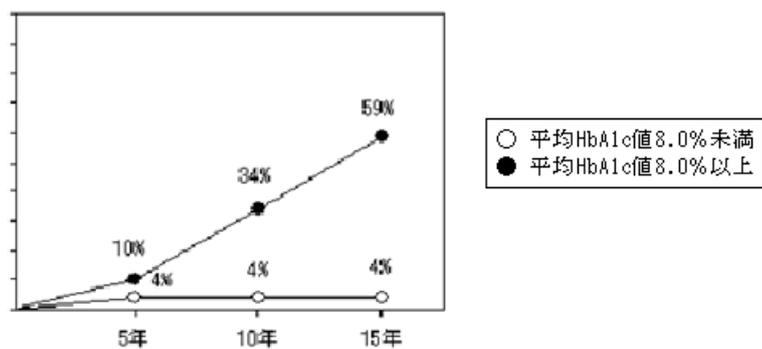
小児2型糖尿病における平均HbA1c値と生存関数の累積生存率



平均 HbA1c8.0%以上の症例は 8.0%未満に比べ、網膜症発症までの期間が有意に短い結果であった ($p=0.01$ log-rank 検定)。

図 5

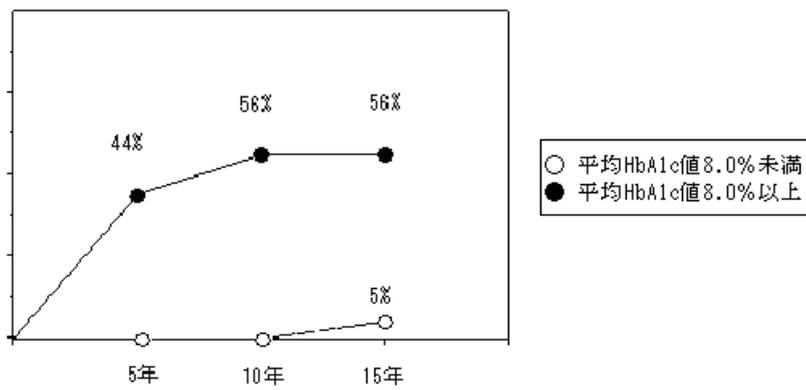
小児1型糖尿病における平均HbA1c値と網膜症の累積発症率



平均 HbA1c8.0%未満の症例では5年目、10年目、15年目まで4%であった。一方、8.0%以上の症例では、5年目で10%、10年目で34%、15年目では59%であった。

図 6

小児2型糖尿病における平均HbA1c値と網膜症の累積発症率



平均 HbA1c8.0%未満の症例では5年目、10年目までは0%、15年目で5%であった。一方、8.0%以上の症例では、5年目で44%、10年目、15年目は56%であった。

表 1

小児 1 型糖尿病

方程式中に含まれる変数

	B	標準誤差	Wald	d f	有意確率	Exp (B)
糖尿病診断時期	1.082	0.530	4.164	1	0.041	2.950
平均 HbA1c 値	1.164	0.395	8.688	1	0.003	3.204

方程式中に含まれない変数

	得点	d f	有意確率
性別	1.042	1	0.307
発病様式	0.11	1	0.741

(Cox 比例ハザードモデル 変数減少法)

小児 1 型糖尿病における網膜症の発症には平均 HbA1c 値と糖尿病診断時期のみが有意に影響していた。

表 2

小児 2 型糖尿病

方程式中に含まれる変数

	B	標準誤差	Wald	d f	有意確率	Exp (B)
平均 HbA1c 値	0.656	0.228	8.271	1	0.004	1.927

方程式中に含まれない変数

	得点	d f	有意確率
糖尿病診断時期	0.092	1	0.761

(Cox 比例ハザードモデル 変数減少法)

小児 2 型糖尿病では、網膜症の発症には平均 HbA1c 値のみが有意に影響していた。

4. 引用文献

- 1) 中野早紀子、山下英俊：糖尿病網膜症の成因と病態. *Current Therapy* 26:572-576, 2008.
- 2) 高橋広行、佐藤幸裕、松井瑞夫、浦上達彦：長期経過を観察できた小児インスリン依存型糖尿病の眼底所見. *眼紀* 46:53-57, 1995.
- 3) 高橋広行、佐藤幸裕、松井瑞夫、浦上達彦：小児インスリン依存型糖尿病の眼底所見と全身的因子. *眼紀* 46:154-158, 1995.
- 4) 船津英陽、山下英俊、大橋靖雄、石垣智子：糖尿病網膜症悪化防止のための血糖コントロール. *日眼会誌* 95:254-264, 1991.
- 5) 磯貝行秀、景山 茂、伊藤景樹、三村 明、山本澄子：人工膵及びCSIIによる血糖コントロールと網膜症への影響. *日本糖尿病学会総会記録* 36:231-234, 1994.
- 6) 船津英陽、北野滋彦、萩原葉子、溝渕京子、堀 貞夫、宮川高一：糖尿病網膜症と臨床因子特に HbA1c 値との相関. *臨眼* 41:1121-1125, 1987.
- 7) 船津英陽、山下英俊：糖尿病網膜症の発生と進展に關与する因子
1. 全身的因子. 堀 貞夫 (編)：眼科 MOOK No. 46 糖尿病と眼科診療. 金原出版, 東京, 17-33, 1991.
- 8) 船津英陽、堀 貞夫、大橋靖雄、石垣智子：糖尿病網膜症の発症および悪化の危険因子. *日眼会誌* 97:939-946, 1993.
- 9) Danne T, Weber B, Hartmann R, Enders I, Burger W, Hovener G: Long-term glyceimic control has a nonlinear association to the

frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 17:1390-1396, 1994.

10) Sato Y, Lee Z, Hayashi Y: Sub classification of Proliferative Diabetic Retinopathy and Glycemic Control: Relationship between Mean Hemoglobin A1C Value and Development of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 45:523-527, 2001.

11) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Takaike H, Miura J, Saeki A, Uchigata Y, Omori Y: Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 2:844-7, 1997.

12) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, Yamada H, Muto K, Uchigata Y, Ohashi Y, Iwamoto Y: Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 58:302-11, 2000.

13) 松浦信夫: 小児糖尿病. *糖尿病* 52: 112-117, 2001.

14) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR: Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1565-76, 2008.

15) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. et al: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in

insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977-986, 1993.

16) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. et al : Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 4;342:1376, 2000.

17) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. et al : Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 116:874-86, 1998.

18) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. et al : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 12;352:837-53, 1998.

19) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 28:103-17, 1995.

20) Aiello LP, Cahill MT, Wong JS : Systemic considerations in

the management of diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 132:760-76, 2001.

21) 佐堀明彦、井上正則：小児および若年糖尿病の眼所見. 眼紀 38 : 162-168, 1987.

22) 清野 裕、南條輝志男、田嶋尚子、門脇 孝、柏木厚典、荒木栄一、伊藤千賀子、稲垣暢也、岩本安彦、春日雅人、花房俊昭、羽田勝計、植木浩二郎：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際基準化対応版）. 糖尿病 55 : 485-504, 2012.

23) Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation : Definition , diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part. 1 : Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine 15:539-553, 1998.

24) 葛谷健、中川晶一、佐藤 譲、金澤康德、岩本安彦、小林 正、南條輝志男、佐々木陽、清野 裕、伊藤千賀子、島 健二、野中共平、門脇 孝：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 42: 385-401, 1998.

25) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Takaike H, Miura J, Saeki A, Uchigata Y, Omori Y. : Existence of Early-onset NIDDM Japanese Demonstrating Severe Diabetic Complications. Diabetes Care 20:844-847, 1997.

26) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, Yamada H, Muto K, Uchigata Y, Ohashi Y, Iwamoto Y: Higher

incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney International* 58:302-311, 2000.

27) Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, Doft BH, Lobes LA, LaPorte RE, Drash AL.: Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complication in IDDM subjects. *Diabetes Care* 12:686-693, 1989.

28) 信田和男、安藤伸郎：IDDM 発症年齢と網膜症. *眼臨* 88:440-442, 1994.

29) Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV : A contributing Factor to poor Glycemic Control in Adolescents with Diabetes. *N Engl J Med* 315:215-219, 1986.

30) Bloch CA, Clemons P, Sperling MA : Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 110:481-487, 1987.

31) 大谷敏嘉、横山宏樹、内潟安子、樋上裕子 笠原 督、平田幸正：25歳未満発症インスリン依存型糖尿病（IDDM）における網膜症の進展に関する追跡調査. *糖尿病* 32:717-720, 1989.

32) 浦上達彦、宮本幸伸、藤田英広、北川照男、野々村章栄：小児インスリン依存型糖尿病（IDDM）の発症様式と網膜の初期変化との関係. *糖尿病* 34:973-977, 1991.

33) 青野繁雄、雨宮 伸、五十嵐裕、一色 玄、伊藤善也、内潟安子、他：小児・思春期糖尿病管理の手びき. 日本糖尿病学会（編）：

南江堂，東京，2001.

34) Cho YH, Craig ME, Donaghue KC : Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes* 15:18-26, 2014.

35) Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jørgensen K, Müller J, Hall K, Skakkebaek NE : Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 78:744-52, 1994.

36) Nimura A, Katsumata N, Tanaka T : Serum Levels of Free Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I in Normal Children. *Clin Pediatr Endocrinol* 13:71-8, 2004.

37) 黒島淳子 : 思春期と性差. *産婦人科治療* 94 : 35-363, 2007

38) 増田美香子, 麻生武志 : 思春期のホルモンバランス. *産婦人科治療* 76 : 398-402, 1998.

39) Rodin GM, Daneman D : Eating Disorders and IDDM. *Diabetes Care* 15:1402-1412, 1992.

40) 浦上達彦、似鳥嘉一、大和田 操 : 2 型糖尿病の治療薬 : 小児科領域 (20 歳前) での使用経験. *小児科診療* 66 : 1013-1020, 2003.

41) 浦上達彦 : 小児 2 型糖尿病の素因と早期介入. *小児科* 45 : 1789-1797, 2004.

42) 恩田美湖、西村理明 : 糖尿病の疫学 (1 型, 2 型, その他) . *ホルモンと臨床* 60 : 341-348, 2012.

43) 杉原茂孝 : 思春期における生活習慣病. *母子保健情報* 60 :

16-22, 2009.

44) Choi JH, Yoo HW: Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20:62-8, 2013.

45) Roa J, García-Galiano D, Castellano JM, Gaytan F, Pinilla L, Tena-Sempere M: Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 5:324:87-94, 2010.

研究業績

李 才源

1	発表	①一般発表	8 (単	0/共	8)
		②特別発表	なし		
2	論文	①原著論文	6 (単	0/共	6)
		②症例報告	1 (単	0/共	1)
		③その他	2 (単	0/共	2)
3	著書		なし		

以 上

1 発表

①一般発表

1. 李 才源、島田宏之、清水雅子、佐藤幸裕：糖尿病網膜症の硝子体手術における水晶体の処理法と術後合併症. 第 51 回日本臨床眼科学会、東京、1997 年 10 月 18 日
2. 佐藤幸裕、李 才源：前増殖糖尿病網膜症の細分類と長期経過. 第 5 回日本糖尿病眼学会、名古屋、1999 年 3 月 12 日
3. 李 才源、佐藤わかば、浦上達彦、佐藤幸裕：小児 1 型糖尿病の全身因子と網膜症発症、第 6 回日本糖尿病眼学会、札幌、2000 年 3 月 5 日
4. 佐藤幸裕、李 才源、島田宏之：血管新生緑内障を伴う糖尿病網膜症に対する硝子体手術の長期予後. 第 54 回日本臨床眼科学会、東京、2000 年 11 月 3 日
5. 佐藤幸裕、李 才源、林 洋一：前増殖糖尿病網膜症の細分類と血糖コントロール(続報). 第 105 回日本眼科学会、横浜、2001 年 4 月 19 日-20 日
6. 李 才源、浦上達彦、佐藤幸裕：小児 2 型糖尿病の全身因子と網膜症発症. 第 110 回日本眼科学会、大阪、2006 年 4 月 13 日
7. 李 才源、島田宏之：25G システムを用いた日帰り硝子体手術. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008 年 10 月 9 日
8. 李 才源、島田宏之：25G システムを用いた日帰り硝子体手術の術後合併症. 第 65 回日本臨床眼科学会、東京、2011 年 10 月 9 日

2 論文

①原著論文

1. 李 才源、佐藤幸裕、清水雅子、島田宏之：増殖糖尿病網膜症の硝子体手術における水晶体の処理法と術後合併症. 臨床眼科 52(6):1123-1126, 1998
2. 佐藤幸裕、李 才源、島田宏之：糖尿病嚢胞様黄斑浮腫に対する硝子体

手術. 日本眼科学会雑誌 105(4) : 251-256, 2001

3. 佐藤幸裕、李 才源 : 前増殖糖尿病網膜症の細分類と長期経過. 日本眼科学会雑誌 105(6) : 394-398, 2001
4. 佐藤幸裕、李 才源、林 洋一 : 前増殖糖尿病網膜症の細分類と血糖コントロール - 平均ヘモグロビン A_{1c} 値と増殖糖尿病網膜症発生の関連 -. 日本眼科学会雑誌 105(5) : 322-325, 2001
5. 李 才源、佐藤幸裕、佐藤わかば、浦上達彦 : 小児 1 型糖尿病の全身因子と網膜症発症. 日本眼科紀要 52 : 150-154, 2001
6. 李 才源、佐藤幸裕、浦上達彦 : 小児 2 型糖尿病の全身因子と網膜症発症. 日本眼科学会雑誌 111(5) : 397-400, 2007

②症例報告

1. 中田光紀、李 才源、松本容子、佐藤幸裕 : 眼底周辺部に新生血管が初発した増殖糖尿病網膜症の 1 例. 日本眼科紀要 53 : 265-268, 2002

③その他

1. 湯澤美都子、李 才源、磯前貴子、森隆三郎、島田宏之、宇都宮いずみ : 加齢黄斑変性の中心窩脈絡膜新生血管 (CNM) に対する外科的 CNM 摘出術とレーザー光凝固成績、厚生省特定疾患網脈絡膜視神経調査研究班、平成 11 年度報告書 : 141-144、2000.
2. 李 才源、島田宏之 : 硝子体の展望-2000 年度-、眼科 46 : 249-266、2004.

以 上

